

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

25.05.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

REC'D 08 JUL 2004

WIPO

PCT

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 6月30日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-188360
[ST. 10/C]: [JP2003-188360]

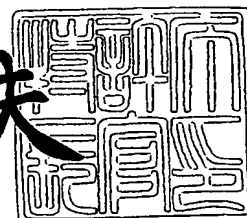
出 願 人
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 106867

【提出日】 平成15年 6月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 2/00

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町平石古田 1 9 0 - 1 プレタメゾン
川内 7 0 1 号

【氏名】 西林 徹

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町江尻字山王宮 8 - 3

【氏名】 佐藤 哲也

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡藍住町乙瀬字中田 1 0 1 - 1 4

【氏名】 小富 正昭

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町沖島 4 2 2 - 1 グラン川内タワー
1 3 0 4 号

【氏名】 大黒 絹枝

【特許出願人】

【識別番号】 000206956

【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地

【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100087701

【弁理士】

【氏名又は名称】 稲岡 耕作

【選任した代理人】

【識別番号】 100101328

【弁理士】

【氏名又は名称】 川崎 実夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011028

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9718275

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書**【発明の名称】** 消毒および／または殺菌用組成物**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

オラネキシジン酸付加塩と、エステル型非イオン性界面活性剤または／および環状オリゴ糖とを含有してなることを特徴とする消毒または／および殺菌用組成物。

【請求項 2】

前記エステル型非イオン性界面活性剤が、(1)ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、(2)グリセリン脂肪酸エステル、(3)ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリン、および(4)ポリオキシエチレン脂肪酸メチルグリコシドよりなる群から選択される 1 種以上であることを特徴とする請求項 1 記載の消毒または／および殺菌用組成物。

【請求項 3】

前記環状オリゴ糖がシクロデキストリンであることを特徴とする請求項 1 記載の消毒または／および殺菌用組成物。

【請求項 4】

オラネキシジン酸付加塩 0.05～2.5 W/V%、および前記エステル型非イオン性界面活性剤 0.1～10 W/V%を含む水溶性液剤であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の消毒または／および殺菌用組成物。

【請求項 5】

オラネキシジン酸付加塩 0.05～1 W/V%、および前記環状オリゴ糖 0.1～10 W/V%を含む水溶性液剤であることを特徴とする請求項 1 または 3 記載の消毒または／および殺菌用組成物。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、オラネキシジン酸付加塩を含有する消毒または／および殺菌用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

現代では、人と物が世界的に頻繁に流通しており、以前には特定地域・国に限定されていた病原性微生物であっても、全世界的に持ち込まれる危険性が高くなっている。また、現代生活では、衛生志向が高まりとともに衛生環境が整備されてきているものの、逆に人の免疫機能は低下する傾向があるといわれている。これらの状況において、人をはじめとする動物を病原性微生物から衛もるために、従来にも増してより効果があり使い易い消毒／殺菌剤の開発が望まれている。

【0003】

オラネキシジン[1-(3,4-dichlorobenzyl)-5-octylbiguanide]またはその塩は、上記の要望に沿うべく開発された消毒殺菌作用を有する化合物であって、それまでに知られていたモノビグアナイド誘導体比べて、広い抗菌スペクトルを有する（特許文献1参照）。特許文献1には、モノビグアナイド誘導体またはその塩を消毒薬として用いるときには、その所定量を水または有機溶剤に溶解、分散または懸濁し、点眼剤、点鼻剤、含嗽剤、清浄剤、洗滌剤等の外用液剤とすることが挙げられている。オラネキシジンは、塩基性化合物であることから酸付加塩を形成する。

【0004】

【特許文献1】

特許2662343号公報（請求項1、段落[0018]、[0019]、[0067]など）

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

オラネキシジンまたはその酸付加塩は、上述のように、消毒・殺菌剤として有用であるが、さらに次のような点を改善することによりその利用価値が拡大するものと考えられる。すなわち、消毒・殺菌剤は液剤として汎用されることから、主剤であるオラネキシジンをなるべく高濃度で含有する製剤を調製することができれば、殺菌効果や使い勝手の面から有利となる。高濃度製剤は、より強い殺菌作用を要する場面でそのまま使用してもよいし、原液として利用するときは製剤

容量が小さくなり流通上あるいは保管上の立場から有利となる。この高濃度化のためには適当な溶解補助剤を要するが、それによって得られる製剤はオラネキシジンの殺菌作用を低下させることなく安定性に維持されて使い易いことが要求される。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決するためにオラネキシジン酸付加塩を対象にそれを可溶化するための溶解補助剤を種々検討したところ、エステル型非イオン性界面活性剤または／および環状オリゴ糖の存在下にオラネキシジン酸付加塩を水で可溶化することにより、上記の課題を悉く解決できるとの知見を得た。

すなわち、本発明は、

1) オラネキシジン酸付加塩と、エステル型非イオン性界面活性剤または／および環状オリゴ糖とを含有してなることを特徴とする消毒または／および殺菌用組成物、

2) 前記エステル型非イオン性界面活性剤が、(1)ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、(2)グリセリン脂肪酸エステル、(3)ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリン、および(4)ポリオキシエチレン脂肪酸メチルグリコシドよりなる群から選択される1種以上であることを特徴とする上記1)項記載の消毒または／および殺菌用組成物、

3) 前記環状オリゴ糖がシクロデキストリンであることを特徴とする上記1)項記載の消毒または／および殺菌用組成物、

4) オラネキシジン酸付加塩 0.05～2.5 W/V%、および前記エステル型非イオン性界面活性剤 0.1～10 W/V%を含む水溶性液剤であることを特徴とする上記1)または2)項記載の消毒または／および殺菌用組成物、および

5) オラネキシジン酸付加塩 0.05～1 W/V%、および前記環状オリゴ糖 0.1～10 W/V%を含む水溶性液剤であることを特徴とする上記1)または3)項記載の消毒または／および殺菌用組成物、である。

【0007】

本明細書において、液剤の濃度を表示する「W/V%」は「重量/容量%」を意味する。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明の消毒または／および殺菌用組成物におけるオラネキシジン酸付加塩とは、オラネキシジンと有機酸または無機酸がそれぞれ電離しない形で存在してもよいし、両者が塩を形成して電離していてもよいし、塩を形成してかつ電離していなくてもよく、さらにはこれらの形態が混合した存在状態であってもよい。

かかる塩を形成する酸としては、例えばギ酸、酢酸、乳酸、酪酸、イソ酪酸、 α -メルカプトプロピオン酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、コハク酸モノアミド、グルタミン酸、酒石酸、シュウ酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、糖酸、アスコルビン酸、ペニシリン、安息香酸、フタル酸、サリチル酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸などがいずれも使用可能であり、とくに制限されるものではない。また、酸付加塩を形成するオラネキシジンと酸との比率も、とくに制限されるものではなく、1:1のほか、1:2等の種々な比率の塩がいずれも使用可能である。

【0009】

当該酸付加塩は、酸とオラネキシジンとを直接混合するか、それらの一方または両方を水等の溶剤に予め溶解させて混合するか、あるいは溶剤中に酸および塩基を投入して溶解混合する等の通常の塩形成方法を採用して製造される。

本発明の消毒または／および殺菌用組成物において、主剤であるオラネキシジン酸付加塩を、その溶解補助剤でありエステル型非イオン性界面活性剤または／および環状オリゴ糖の存在下に主たる溶媒である水に溶解することにより調製される。

【0010】

前記エステル型非イオン性界面活性剤としては、非電解質分子からなる界面活性剤であって、イオンに解離しない非イオン性の親水基（ポリオキシエチレン基や、ソルビタン、ショ糖、グルコースなどの糖、ヒドロキシル基など）を有する

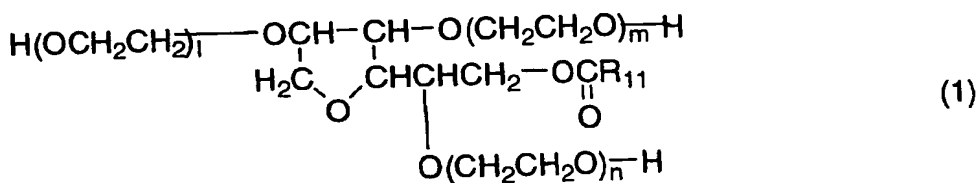
物質と疎水基（脂肪酸残基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、テトラデシル基など）とを有する物質とのエステル体であって、水にするオラネキシジン酸付加塩の溶解性を高める作用を有する界面活性剤が用いられる。一般に、HLB (Hydrophile-Lipophile Balance) 値が 8 ~ 20、好ましくは 12 ~ 16 のエステル型非イオン性界面活性剤が用いられる。前記エステル型非イオン性界面活性剤の例としては、(1) ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、(2) グリセリン脂肪酸エステル、(3) ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリン、または (4) ポリオキシエチレン脂肪酸メチルグリコシドなどが挙げられる。

【0011】

前記ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは、一般式 (1) :

【0012】

【化1】



【0013】

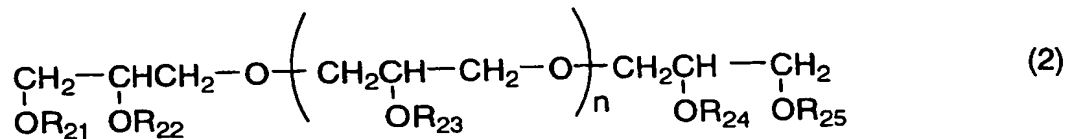
(式中、 R_{11} は炭素数 10 ~ 20 のアルキル基を表し、 l 、 m および n はそれぞれ 5 ~ 25 の整数である。) で表されるものを含み、具体例としてはポリオキシエチレン (POE) ソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレン (POE) ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン (POE) ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン (POE) ソルビタンイソステアレート (イズレモPOEの繰り返し数: 20) などが挙げられる。本発明の消毒または/および殺菌用組成物においては、液剤中、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを 0.1 ~ 10 W/V%、オラネキシジン酸付加塩 0.05 ~ 1.5 W/V% の配合量とするのが好ましい。前記のアルキル基としては、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基などが挙げられる。

【0014】

前記脂肪酸モノグリセリドは、一般式(2)：

【0015】

【化2】



【0016】

(式中、R₂₁～R₂₅のいずれか一個が炭素数10～20のアルキル基であり、他の4個は水素原子であることを表し、nは2～12の整数である。)で表されるものを含み、具体例としてはモノラウリン酸ポリグリセリド(市販表示：モノラウリン酸デカグリセリド)、モノオレイン酸デカグリセリド、モノステアリン酸ジグリセリド、モノオレイン酸ヘキサグリセリドなどが挙げられる。本発明の消毒または／および殺菌用組成物においては、液剤中、脂肪酸モノグリセリド0.1～10W/V%、オラネキシジン酸付加塩0.05～1.5W/V%の配合量とするのが好ましい。

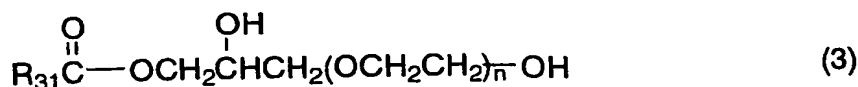
前記のアルキル基としては、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基などが挙げられる。

【0017】

前記ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリンは、一般式(3)：

【0018】

【化3】



【0019】

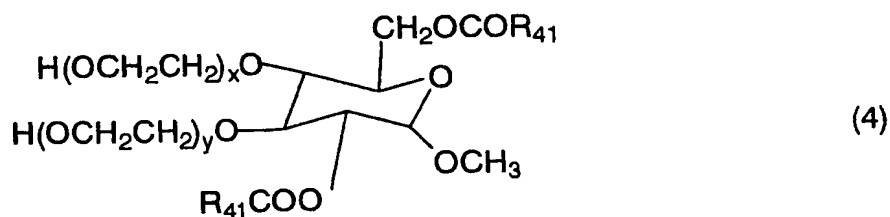
(式中、 R_{31} は炭素数6～16のアルキル基であり、 n は4～30の整数である。)で表されるものを含み、具体例としてはポリオキシエチレン椰子油脂肪酸グリセリン($n=7$)、ポリオキシエチレン(カプリル/カプリン酸)グリセリン、ポリオキシエチレンモノラウリル酸グリセリン($n=7$)、ポリオキシエチレンモノイソステアリン酸グリセリン($n=15$)等が挙げられる。本発明の消毒または/および殺菌用組成物においては、液剤中、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリン0.1～10W/V%、オラネキシジン酸付加塩0.05～2.5W/V%の配合量とするのが好ましい。前記のアルキル基としては、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基などが挙げられる。

【0020】

ポリオキシエチレン脂肪酸メチルグリコシドは、一般式(4)：

【0021】

【化4】



【0022】

(式中、 R_{41} は炭素数15～20のアルキル基であり、 x および y は20～160の整数である。)で表されるものを含み、具体例としては、ポリオキシエチレンジオレイン酸メチルグルコシド、ポリオキシエチレンジステアリン酸メチルグリコシドなどが挙げられる。本発明の消毒または/および殺菌用組成物においては、液剤中、ポリオキシエチレン脂肪酸メチルグリコシド0.1～10W/V%、オラネキシジン酸付加塩0.05～1.5W/V%の配合量とするのが好まし

い。

【0023】

前記環状オリゴ糖としては、水に対するオラネキシジン酸付加塩の溶解性を高める作用があり、消毒・殺菌作用を阻害しないものが選択されるが、サイクロデキストリンが好ましく用いられる。サイクロデキストリンには、 α -デキストリン、 β -デキストリンおよび γ -デキストリンの3種が知られているが、本発明においてはいずれも用いることができる。本発明の消毒または／および殺菌用組成物においては、液剤中、シクロデキストリン0.1～10W/V%、オラネキシジン酸付加塩0.05～1W/V%の配合量とするのが好ましい。シクロデキストリンの中で、 β -デキストリンの場合は0.1～1.5W/V%の配合量とするのが適当である。

【0024】

本発明において、エステル型非イオン性界面活性剤あるいはシクロデキストリンは上記した濃度範囲で用いるのが好ましく、この濃度に達しないときは、消毒・殺菌効果が小さくなる。

本発明の消毒または／および殺菌用組成物の溶媒は、水単独であることが好ましいが、水を主たる溶媒としアルコール類（例、エチルアルコール）を20～80%を混合してもよい。

【0025】

本発明の液剤のpHは、原液の状態で4～8であることが好ましく、5～6であればさらに好ましい。このpH範囲に調整することにより、液剤の安定性がよく、また使用感もよい。

本発明の消毒または／および殺菌用組成物は、MRSAなどの各種微生物に対して幅広い抗菌性スペクトルを有することから、種々の分野において実用上有利に使用できる。例えば、手指など皮膚、医療器具、医療機関内環境あるいは食品製造環境などにおける消毒または／および殺菌剤として適用できる。本発明の消毒または／および殺菌用組成物は、浸漬法、スプレー法あるいは清拭法などの方法をその対象毎に適宜選択すればよい。本発明によって、主剤であるオラネキシジン酸付加塩を高濃度に含む製剤は、原液として使用目的に応じて、適宜、水など

により希釈して用いることもできる。

【0026】

【実施例】

以下に実施例、対照例を挙げて本発明をさらに具体的説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

塩酸オラネキシジン原末（大塚製薬）1 g および POE（20）ソルビタンモノオレート（日光ケミカルズ（株）製）3.1 g に水を約 80 mL 加えて混合・溶解し、pH 5 に調整後、さらに水を加えて全量を 100 mL にすることにより、消毒または／および殺菌用組成物を得た。

【0027】

実施例 2

塩酸オラネキシジン原末（大塚製薬）1 g およびモノラウリン酸ポリグリセリル（日光ケミカルズ（株）製）7.4 g に水を約 80 mL 加えて混合・溶解し、pH 5 に調整後、さらに水を加えて全量を 100 mL にすることにより、消毒または／および殺菌用組成物を得た。

実施例 3

塩酸オラネキシジン原末（大塚製薬）1 g およびポリオキシエチレン椰子油脂脂肪酸グリセリン（コグニス・ジャパン製）4.9 g に水を約 80 mL 加えて混合・溶解し、pH 5 に調整後、さらに水を加えて全量を 100 mL にすることにより、消毒または／および殺菌用組成物を得た。

【0028】

実施例 4

塩酸オラネキシジン原末（大塚製薬）1 g およびポリオキシエチレン（カプリル/カプリン酸）グリセリン（コグニス・ジャパン製）4.8 g に水を約 80 mL 加えて混合・溶解し、pH 5 に調整後、さらに水を加えて全量を 100 mL にすることにより、消毒または／および殺菌用組成物を得た。

実施例 5

塩酸オラネキシジン原末（大塚製薬）1 g およびポリオキシエチレンジオレイ

ン酸メチルグルコシド (AMERCHOL製) 11.1 g に水を約 80 mL 加えて混合・溶解し、pH 5 に調整後、さらに水を加えて全量を 100 mL にすることにより、消毒または／および殺菌用組成物を得た。

【0029】

実施例 6

塩酸オラネキシジン原末 (大塚製薬) 1 g および α -シクロデキストリン (林原製) 9.1 g に水を約 80 mL 加えて混合・溶解し、pH 5 に調整後、さらに水を加えて全量を 100 mL にすることにより、消毒または／および殺菌用組成物を得た。

比較例 1

塩酸オラネキシジン (大塚製薬) 50 mg に水を約 80 mL 加えて溶解し、pH 6 に調整後、さらに水を加えて全量を 100 mL にすることにより、消毒または／殺菌用組成物を得た。

【0030】

対照例 1

20 W/V % のグルコン酸クロルヘキヘキシジン液 (住友製薬) 2.5 mL に、水を約 80 mL 加えて混合し、pH 6 に調整後、さらに水を加えて全量を 100 mL にすることにより、消毒または／および殺菌用組成物を得た。

<抗菌性試験>

試験菌株を Muller-hinton broth を用いて 37℃ で一夜培養し、続けて 3 継代培養した前培養菌液を、滅菌蒸留水を用いて OD_{660nm} で 0.3 に調整して約 10^8 cfu/mL とし、さらに滅菌蒸留水で 100 倍希釈して約 10^6 cfu/mL にして試験菌液とした。被験液は、最終試験濃度の 2 倍となるように滅菌蒸留水で 2 倍希釈系列を作製し、96 穴マイクロプレートの 8 列縦列ウェルに希釈低濃度順に 50 μ L ずつ文注した。被験液を分注した各ウェルに試験菌液を 50 μ L ずつ分注してすばやく混合した。混合した反応液から 10 μ L 採取し、所定の処理時間で別の 96 穴マイクロプレートの各ウェルに分注済みの 200 μ L の SCDLP 培地 (消毒剤不活性化培地) に滴下混合して殺菌活性を停止させた後、37℃ で 48 時間培養した。培養後、各ウェルの菌増殖の有無を培地の濁りで

肉眼判定し、「濁りありを増殖あり」、「濁りなしを増殖なし」と判定した。被験液の希釈濃度系列で、菌の増殖が認められない最小濃度を被験液のその試験菌に対する最小殺菌濃度 (MBC, Minimum Bactericidal Concentration) とした。

【0031】

抗菌性試験結果を表1 および表2 に示す。

【0032】

【表 1】

試験菌株 (exp.: 10 ⁶ CFU/mL)	MBC (μg/mL)			
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
	FDA 209P		ATCC 12228	
処理時間	30秒	3分	30秒	3分
比較例 1	62.5	15.63	7.81	7.81
実施例 1	500	25	≤7.81	≤7.81
実施例 2	62.5	≤7.81	≤7.81	≤7.81
実施例 3	5000	2000	250	≤7.81
実施例 4	31.25	≤7.81	≤7.81	≤7.81
実施例 5	5000	2000	250	≤7.81
実施例 6	62.5	≤7.81	≤7.81	≤7.81
対照例 1	5000	2000	500	≤7.81

【0033】

【表 2】

試験菌株 (exp.: 10^6 CFU/mL)	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2		<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	
	30秒	3分	30分	3分
比較例1	15.63	7.81	15.63	7.81
実施例1	12.5	≤ 7.81	12.5	≤ 7.81
実施例2	15.63	≤ 7.81	≤ 7.81	≤ 7.81
実施例3	125	31.25	500	≤ 7.81
実施例4	≤ 7.81	≤ 7.81	≤ 7.81	≤ 7.81
実施例5	125	31.25	500	≤ 7.81
実施例6	15.63	15.63	≤ 7.81	≤ 7.81
対照例1	500	31.25	1000	≤ 7.81

【0034】

表1および表2の結果のとおり、本発明による実施例1～6の液剤は、比較例1の液剤に比べて、幅広い抗菌性スペクトルを示しており、またその殺菌効果は従来の消毒剤（対照例1）に比べてもより強いことを示している。しかも、その効果は、30秒という比較的、短時間の殺菌処理であっても強く発揮されることから実用上、極めて有利である。塩酸オラネキシジン単独の溶解度は、0℃において0.02%であり、例えばこの濃度では殺菌力が、pH、血清、石けん、温度などにより影響を受けやすくなる。本発明の組成物では、塩酸オラネキシジンが高濃度化されていることから、そのような影響は排除される。

【0035】

【発明の効果】

本発明の消毒・殺菌用組成物は、主剤であるオラネキシジン酸付加塩がエステル型非イオン界面活性剤または／および環状オリゴ糖を存在させることにより高濃度に可溶化されているものである。オラネキシジン酸付加塩の単独使用に比べて、殺菌活性が高められており、短時間でも殺菌効果を発揮する。オラネキシジン酸付加塩単独では、溶解性に限度があり、その殺菌力がpH、有機物、石けん、温度などにより影響を受けやすくなるが、本発明によるとこのような影響を排

除することが可能であり、実用性がより一層高められている。また、本発明の消毒・殺菌用組成物は、皮膚低刺激性が抑制されているものである。

【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 オラネキシジン酸付加塩を高濃度に可溶化させることにより、消毒・殺菌効果を向上させて、実用性がより改良された消毒または／殺菌用組成物を提供する。

【解決手段】 主剤であるオラネキシジン酸付加塩と、その溶解補助剤であるエステル型非イオン性界面活性剤または／および環状オリゴ糖とを含有してなる消毒または／および殺菌用組成物。前記エステル型非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリンおよびポリオキシエチレン脂肪酸メチルグリコシドよりなる群から選択される１種以上を、前記環状オリゴ糖としては α 型、 β 型、 γ 型のサイクロデキストリンを用いることができる。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 8 8 3 6 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 0 6 9 5 6]

1. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

新規登録

東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地
大塚製薬株式会社